

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
30.08.2019 № 1925
Регистрационное удостоверение
№ UA/17648/01/01
№ UA/17648/01/02

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
06.03.2020 № 630

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ТОККАТА
(ТОССАТА)

Состав:

действующее вещество: толперизона гидрохлорид;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг или 150 мг толперизона гидрохлорида;

вспомогательные вещества:

ядро: лактоза, моногидрат; крахмал кукурузный; целлюлоза микрокристаллическая; тальк; кислота стеариновая; кремния диоксид коллоидный безводный; кислота лимонная, моногидрат;

оболочка: opadry 03F180011 белый (гипромелоза, титана диоксид (E 171), макрогол).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа. Миорелаксанты с центральным механизмом действия. Код АТХ М03В Х04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Толперизон является миорелаксантом центрального действия. Механизм действия толперизона полностью не выяснен.

Он обладает высокой аффинностью к нервной ткани, достигая наибольших концентраций в стволе головного мозга, спинном мозге и периферической нервной системе.

Наиболее значимым эффектом толперизона является его тормозное действие на спинномозговой рефлекторный путь. Вероятно, этот эффект совместно с ингибирующим действием на нисходящие проводящие пути обуславливает терапевтическую пользу толперизона.

Химическая структура толперизона схожа со структурой лидокаина. Как и лидокаин, он оказывает мембраностабилизирующее действие и снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциалзависимых натриевых каналов. Соответственно, снижается амплитуда и частота потенциала действия.

Был доказан угнетающий эффект на потенциалзависимые кальциевые каналы. Предполагается,

что в дополнение к его мембраностабилизирующему действию толперизон может также тормозить выброс медиатора.

В довершение ко всему толперизон имеет некоторые слабо выраженные свойства альфа-адренергических антагонистов и оказывает антимускариновое действие.

Клиническая эффективность и безопасность

Доказана эффективность толперизона в лечении мышечного спазма после перенесенного инсульта.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором принимали участие 120 пациентов с мышечным спазмом после инсульта, при лечении толперизоном наблюдалось высоко достоверное уменьшение спастичности по шкале Ашворта, что было основным целевым показателем. Согласно общей оценке эффективности врача и исследователей, толперизон превышал плацебо ($p < 0,001$). Среднее улучшение по шкале Ашворта составляло 32 % в общей популяции пациентов, которым было назначено лечение (intention-to-treat, ИТТ), и 42 % – в подгруппе пациентов, получавших толперизон в дозе 300–450 мг в сутки. При оценке показателей функциональных тестов эффективность толперизона также была выше, чем эффективность плацебо, однако отличия были статистически незначимыми.

В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании с участием 48 пациентов с поражением головного мозга эффективность толперизона по индексу Бартеля была сравнима с эффективностью баклофена. В то же время толперизон превышал баклофен в улучшении по шкале оценки моторной функции Ривермид (Rivermead Motor Assessment Scale, RMAS).

Данные об эффективности толперизона при повышенном мышечном тоне у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, за исключением мышечного спазма после инсульта, спорные. В некоторых исследованиях отмечены позитивные результаты по показателям некоторых тестов, тогда как в других исследованиях преимуществ толперизона при таких заболеваниях не выявлено.

Профиль безопасности толперизона основан на данных клинических исследований с участием пациентов с повышением мышечного тонуса различной этиологии, а также на данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях.

Фармакокинетика.

После приема внутрь толперизон хорошо всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 0,5–1,5 часа после приема. В связи со значительно выраженным метаболизмом первого прохождения биодоступность толперизона составляет приблизительно 20 %. Жирная пища увеличивает биодоступность препарата после приема внутрь приблизительно на 100 %, а максимальную концентрацию в плазме – приблизительно на 45 % по сравнению с приемом натощак. Время достижения максимальной концентрации при этом увеличивается приблизительно на 30 минут.

Толперизон интенсивно метаболизируется печенью и почками.

Препарат практически полностью выводится почками (более чем 99 %) в виде метаболитов.

Фармакологическая активность метаболитов неизвестна.

Период полувыведения толперизона после внутривенного введения составляет около 1,5 часа, после приема внутрь – приблизительно 2,5 часа.

Доклинические данные по безопасности

На основании данных доклинических исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности, токсического влияния на репродуктивную функцию, не было отмечено специфического риска для людей.

Эффекты в ходе доклинических исследований наблюдались только при приеме в дозах, которые значительно превышают максимально допустимые дозы для человека, что указывает на малую значимость для клинического применения.

У крыс и кроликов наблюдались эмбриотоксические изменения при пероральном введении препарата в дозах 500 мг/кг массы тела и 250 мг/кг массы тела соответственно. Однако эти дозы во много раз превышают рекомендованные терапевтические дозы для человека.

Клинические характеристики.

Показания.

Симптоматическое лечение мышечного спазма у взрослых после перенесенного инсульта.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к действующему веществу или подобному к нему по химическому составу эперизону, или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Миастения гравис.
- Период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Фармакокинетические исследования лекарственных взаимодействий с декстрометорфаном, субстратом CYP2D6, продемонстрировали, что одновременное применение толперизона повышает концентрацию в плазме крови препаратов, которые преимущественно метаболизируются цитохромом CYP2D6, в частности концентрацию тиоридазина, толтеродина, венлафаксина, атомoksetина, дезипрамина, декстрометорфана, метопролола, небиволола, перфеназина.

В исследованиях *in vitro* в микросомах печени и гепатоцитах человека значимого ингибирования или индукции других изоферментов CYP (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4) не выявлено.

Предполагается, что при одновременном приеме с другими субстратами CYP2D6 и/или другими препаратами экспозиция толперизона возрастать не будет, что обусловлено разнообразием путей метаболизма толперизона.

При приеме толперизона натощак его биодоступность снижается, поэтому при назначении препарата рекомендуется учитывать связь с приемом пищи.

Хотя толперизон является препаратом центрального действия, вероятность развития седативного эффекта при его применении мала. В случае одновременного назначения с другими миорелаксантами центрального действия необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы толперизона.

Толперизон потенцирует эффекты нифлуминовой кислоты, поэтому при одновременном приеме с толперизоном дозу нифлуминовой кислоты, как и других НПВП, целесообразно уменьшить.

Особенности применения.

Реакции гиперчувствительности

В постмаркетинговый период при применении толперизона наиболее часто наблюдались побочные реакции гиперчувствительности. Их выраженность варьирует от легких кожных реакций до тяжелых системных реакций, включая анафилактический шок. Симптомами реакций гиперчувствительности могут быть эритема, высыпания, крапивница, зуд, ангионевротический отек, тахикардия, гипотензия или одышка.

У женщин с гиперчувствительностью к другим препаратам или аллергическими состояниями в анамнезе риск реакций гиперчувствительности при приеме толперизона более высокий.

Необходимо рекомендовать пациентам быть внимательными к своему состоянию для выявления возможных симптомов аллергии. Пациенты должны быть информированы о том, что при появлении симптомов аллергии следует прекратить прием толперизона и немедленно обратиться за медицинской помощью.

После эпизода гиперчувствительности к толперизону повторно назначать препарат нельзя.

Препарат содержит лактозы моногидрат. При непереносимости лактозы, дефиците лактазы саами (Lapp lactase deficiency) или мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

По данным исследований на животных, толперизон не оказывает тератогенного действия.

Учитывая отсутствие значимых клинических данных по применению этого препарата, Толперизон не следует применять во время беременности.

Поскольку неизвестно, проникает ли толперизон в грудное молоко, применение препарата Токката в период кормления грудью противопоказано.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Учитывая возможность развития таких симптомов, как головокружение, сонливость, нарушение внимания, эпилепсия, нечеткость зрения, следует с осторожностью применять препарат при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Препарат следует принимать после еды, запивая 1 стаканом воды. Недостаточный прием пищи может снизить биодоступность толперизона.

Взрослые: в зависимости от индивидуальной потребности и переносимости – по 150–450 мг в сутки за 3 приема.

Пациенты с нарушениями функции почек

Опыт применения препарата пациентам с поражением почек ограничен, у таких больных отмечалась более высокая частота нежелательных эффектов. В связи с этим при умеренном поражении почек рекомендуется индивидуальное титрование дозы с тщательным наблюдением за состоянием пациента и контролем функции почек. При тяжелом поражении почек назначать толперизон не рекомендуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

Опыт применения препарата пациентам с поражением печени ограничен, у таких больных отмечалась более высокая частота нежелательных явлений. В связи с этим при умеренном поражении печени рекомендуется индивидуальное титрование дозы с тщательным наблюдением за состоянием пациента и контролем функции печени. При тяжелом поражении печени назначать толперизон не рекомендуется.

Дети.

Безопасность и эффективность применения толперизона детям не изучены.

Передозировка.

Данные о передозировке толперизона недостаточны.

Симптомы при передозировке в основном могут включать сонливость, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в эпигастрии), тахикардию, артериальную гипертензию, брадикардию и вертиго. В тяжелых случаях были сообщения о судорогах и коме.

Для толперизона не существует специфического антидота. В случае передозировки рекомендуется симптоматическое лечение.

Побочные реакции.

Профиль безопасности таблеток, содержащих толперизон, основан на данных относительно более чем 12000 пациентов. Согласно этим данным наиболее часто возникали такие побочные реакции, как нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки, системные нарушения, нарушения со стороны нервной и пищеварительной систем.

По данным постмаркетингового наблюдения, приблизительно 50–60 % случаев побочных реакций, ассоциированных с приемом толперизона, составляют реакции гиперчувствительности. Большинство этих реакций были несерьезными и проходили самостоятельно. Реакции гиперчувствительности, которые составляли угрозу для жизни, возникали в единичных случаях.

Побочные реакции приведены по классам систем органов в соответствии с Медицинским словарем регуляторной деятельности MedDRA с использованием определения частоты MedDRA: нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), единичные ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Классы систем органов	Нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Единичные ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Редкие ($< 1/10000$)
Со стороны системы крови и лимфатической			Анемия Лимфаденопатия

системы			
Со стороны иммунной системы		Реакция гиперчувствительности Анафилактическая реакция	Анафилактический шок
Нарушения питания и обмена веществ	Анорексия		Полидипсия
Психические расстройства	Бессонница Нарушение сна	Снижение активности Депрессия	Спутанность сознания
Со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение Сонливость	Нарушение внимания Тремор Судороги Гипестезия Парестезия Летаргия (повышенная сонливость)	
Со стороны органов зрения		Нарушения зрения	
Со стороны органов слуха и равновесия		Шум в ушах Вертиго	
Со стороны сердца		Стенокардия Тахикардия Ускоренное сердцебиение Снижение артериального давления	Брадикардия
Со стороны сосудистой системы	Гипотония	Гиперемия кожи	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Затруднение дыхания Носовое кровотечение Учащенное дыхание	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Ощущение дискомфорта в животе Диарея Сухость слизистой оболочки полости рта Диспепсия Тошнота	Боль в эпигастрии Запор Метеоризм Рвота	
Со стороны печени и желчевыводящих путей		Повреждения печени легкой степени	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Аллергический дерматит Гипергидроз Зуд Крапивница Сыпь	
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Мышечная слабость Миалгия Боль в конечностях	Ощущение дискомфорта в конечностях	Остеопения

Со стороны почек и мочевыводящих путей		Энурез Протеинурия	
Общие нарушения и осложнения в месте введения	Астения Дискомфорт Повышенная утомляемость	Ощущение опьянения Чувство жара Раздражительность Жажда	Ощущение дискомфорта груди в
Лабораторные показатели		Снижение артериального давления Повышение концентрации билирубина в крови Изменение активности печеночных ферментов Снижение количества тромбоцитов Лейкоцитоз	Повышение концентрации креатинина крови в

Срок годности. 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Препарат не требует специальных условий хранения. Хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 06.03.2020.